

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ursofalk 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholové (UDCA).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Popis přípravku: Neprůhledné bílé tvrdé tobolky (velikost 0), obsahující bílý prášek nebo granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Disoluce cholesterolových žlučových konkrementů u pacientů:

- kteří mají nejméně jeden radiolucetní (radiotransparentní) žlučový konkrement, nejlépe o průměru do 2 cm, ve správně fungujícím žlučníku;
- kteří odmítají chirurgický zákrok nebo pro něj chirurgický zákrok není indikován;
- u nichž byla zjištěna supersaturace cholesterolem chemickým vyšetřením žluči odebrané duodenální sondou.

Jako podpůrná léčba před drcením žlučových konkrementů (litotripsie) a po něm.

Léčba primární biliární cholangitidy (PBC).

Pediatrická populace

Hepatobiliární porucha při cystické fibróze u dětí a dospívajících od 6 do 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Disoluce cholesterolových žlučových konkrementů (samostatně nebo v kombinaci s litotripsí)

8–10 mg UDCA/kg tělesné hmotnosti/den, což odpovídá:

- od 50 do 60 kg tělesné hmotnosti: denní dávka 2 tobolky: obě tobolky večer
- od 61 do 80 kg tělesné hmotnosti: denní dávka 3 tobolky: 1 tobolka ráno a 2 tobolky večer
- od 81 do 100 kg tělesné hmotnosti: denní dávka 4 tobolky: 2 tobolky ráno a 2 tobolky večer

Průměrná doba potřebná k disoluci konkrementů se pohybuje přibližně od 6 měsíců do 2 let, v závislosti na počáteční velikosti kamenů. Pro správné vyhodnocení léčebného výsledku je nutné na začátku léčby přesně stanovit velikost existujících kamenů a následně je pravidelně sledovat, například jednou za 3 až 4 měsíce, pomocí nových rentgenových a/nebo ultrazvukových vyšetření.

U pacientů, jejichž kameny se po 6 měsících léčby uvedenou dávkou nezmenšily, se doporučuje, aby se biliární litogenní index určoval pomocí duodenálních vzorků. Pokud má žluč index $> 1,0$, je nepravděpodobné, že lze dosáhnout příznivého výsledku a proto je lepší zvážit jinou formu léčby žlučových kamenů. Léčba musí pokračovat po dobu 3 až 4 měsíce poté, co se ultrazvukovým sledováním potvrdilo úplné rozpuštění žlučových kamenů. Přerušení léčby na 3–4 týdny vede k návratu přesycení žluči a prodlužuje celkovou délku trvání léčby. Přerušení léčby při rozpuštění žlučových kamenů může být následováno relapsem.

V této terapeutické indikaci není přípravek vhodný pro podávání pacientům s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Léčba PBC

Stádium I–III

Denní dávka je závislá na tělesné hmotnosti a činí obvykle 3–7 tobolek denně (12–16 mg UDCA/kg tělesné hmotnosti/den).

První 3 měsíce léčby se přípravek Ursofalk tobolky užívá rozděleně v několika dílčích dávkách během dne. Pokud dojde ke zlepšení parametrů jaterních funkcí, může se denní dávka podávat 1x denně večer.

Doporučuje se následující dávkové schéma:

| Tělesná hmotnost (kg) | Denní dávka (mg/kg tělesné hmotnosti) | Ursofalk 250 mg | | | |
|-----------------------|---------------------------------------|----------------------|-----------|-------|------------------|
| | | první 3 měsíce léčby | | | následně |
| | | ráno | v poledne | večer | večer (1x denně) |
| 47 – 62 | 12 – 16 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 63 – 78 | 13 – 16 | 1 | 1 | 2 | 4 |
| 79 – 93 | 13 – 16 | 1 | 2 | 2 | 5 |
| 94 – 109 | 14 – 16 | 2 | 2 | 2 | 6 |
| nad 110 | | 2 | 2 | 3 | 7 |

Stádium IV

V kombinaci se zvýšenou hladinou bilirubinu v séru ($> 40 \mu\text{g/l}$; konjugovaný) je třeba nejprve podat pouze polovinu normální dávky (viz dávkování pro stádia I–III; 6–8 mg UDCA na kg tělesné hmotnosti a den, což odpovídá přibližně 2 nebo 3 tobolekám přípravku Ursofalk).

Potom je třeba několik týdnů pečlivě sledovat funkci jater (jednou za 2 týdny po dobu 6 týdnů). Pokud nedojde ke zhoršení funkce jater (ALP, ALT, AST, GGT, bilirubin) ani ke zintenzivnění svědění, lze dávkování dále zvýšit na běžnou úroveň. Potom je však třeba znovu několik týdnů pečlivě sledovat funkci jater. Pokud nedojde ke zhoršení funkce jater ani tentokrát, lze pacientovi dlouhodobě podávat normální dávku.

Pacientům s PBC (stádium IV) bez zvýšené hladiny bilirubinu v séru lze normální prvotní dávku podávat okamžitě (viz dávkování pro stádia I–III).

I v tomto případě je třeba pečlivě sledovat funkci jater, jak je popsáno výše. Léčbu PBC bude nutné pravidelně vyhodnocovat na pozadí (laboratorních) hodnot jaterních funkcí a klinických nálezů.

V indikaci PBC není délka léčby časově omezena.

Pediatrická populace

Děti a dospívajících s cystickou fibrózou ve věku 6 až 18 let

Podává se 20 mg/kg/den rozděleně ve 2-3 dávkách, pokud je to nezbytné, lze dávku zvýšit až na 30 mg/kg/den.

| Tělesná hmotnost (kg) | Denní dávka (mg/kg tělesné hmotnosti) | Ursofalk 250 mg | | |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------|-----------|-------|
| | | ráno | v poledne | večer |
| 20 - 29 | 17 - 25 | 1 | - | 1 |
| 30 - 39 | 19 - 25 | 1 | 1 | 1 |
| 40 - 49 | 20 - 25 | 1 | 1 | 2 |
| 50 - 59 | 21 - 25 | 1 | 2 | 2 |
| 60 - 69 | 22 - 25 | 2 | 2 | 2 |
| 70 - 79 | 22 - 25 | 2 | 2 | 3 |
| 80 - 89 | 22 - 25 | 2 | 3 | 3 |
| 90 - 99 | 23 - 25 | 3 | 3 | 3 |
| 100 - 109 | 23 - 25 | 3 | 3 | 4 |
| >110 | | 3 | 4 | 4 |

V závislosti na terapeutické indikaci není přípravek vhodný pro podávání pacientům s tělesnou hmotností nižší než 20, respektive 47 či 50 kg. Jiné lékové formy/síly mohou být pro tyto populace pacientů vhodnější.

Způsob podání

Přípravek je určen pro perorální podání.

Tobolky se užívají nerozkousané s malým množstvím tekutiny.

Přípravek musí být užíván pravidelně.

Pokud bude pacient mít potíže tobolek, vzhledem k její velikosti, spolknout, může být tobolek v případě potřeby otevřena a její obsah přidán např. do jogurtu.

4.3 Kontraindikace

Ursofalk nesmí užívat pacienti s:

- hypersenzitivitou na žlučové kyseliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutním zánětem žlučníku nebo žlučových cest
- obstrukcí vývodných žlučových cest (obstrukce choledochu nebo cystiku)
- častými záchvaty biliární koliky
- RTG kontrastními kalcifikovanými žlučovými konkrémenty
- porušenou kontraktilitou žlučníku

Pediatrická populace

- neúspěšná portoenteroanastomóza nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Ursofalk musí být užíván pod lékařským dohledem.

V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy (AST, ALT, GMT, ALP): v prvních 3 měsících ve 4týdenních intervalech, později jedenkrát za čtvrt roku. Kromě zjištění, zda pacienti léčení pro PBC

reagují na léčbu či nikoli, by toto sledování mohlo umožnit včasné rozpoznání potenciálního rizika hepatálního poškození, zvláště u pacientů v pokročilém stádiu PBC.

Použití k disoluci cholesterolových žlučových kamenů

Pro zhodnocení účinnosti léčby a včasné zjištění případné kalcifikace konkrementů by se za 6–10 měsíců (v závislosti na velikosti konkrementů) měla provést orální cholecystografie s přehlednými snímky vstoje a vleže nebo sonografie.

Přípravek by neměl být užíván, jestliže žlučník není možné zobrazit rentgenovým vyšetřením, v případě kalcifikace žlučových konkrementů, při porušené kontraktilitě žlučníku nebo při výskytu častých žlučnickových kolik.

Ženy užívající Ursofalk k disoluci žlučových kamenů by měly užívat účinnou nehormonální antikoncepci, protože hormonální antikoncepce může napomáhat vzniku žlučových kamenů (viz bod 4.5 a 4.6).

Použití k léčbě pokročilého stádia PBC

Velmi vzácně byla pozorována dekompenzace jaterní cirhózy, která částečně ustoupila po ukončení léčby.

U pacientů s PBC se v ojedinělých případech mohou na počátku léčby zhoršit klinické příznaky onemocnění, například svědění. V takovém případě je třeba v léčbě pokračovat dávkou jedna 250mg tobolka denně. Tuto denní dávku je pak možno postupně zvyšovat vždy o jednu tobolku týdně až do dosažení původně předepsané dávky, jak je popsáno v bodě 4.2.

Pokud se objeví průjem, je nutné snížit dávku přípravku a v případě přetrvávajícího průjmu by měla být terapie ukončena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky jako cholestyramin nebo kolestipol se mohou vázat na UDCA ve střevě a snižovat tak její vstřebávání a účinnost. Proto není současné užívání uvedených látek s UDCA účelné. Podobně mohou působit i antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo hydroxid hlinitý/křemičitan hořčíku. Pokud je současná léčba přípravkem obsahujícím některou ze zmíněných látek nutná, je třeba, aby jej pacient užil vždy buď 2 hodiny před podáním nebo 2 hodiny po podání přípravku Ursofalk.

Ursofalk může ovlivnit absorpci cyklosporinu ve střevě. Proto je nutno u pacientů léčených současně tímto přípravkem monitorovat hladiny cyklosporinu a případně upravit jeho dávkování.

V ojedinělých případech může Ursofalk snižovat absorpci ciprofloxacinu.

V klinických studiích se zdravými dobrovolníky současné podávání UDCA (500 mg/den) a rosuvastatinu (20 mg/den) vedlo k mírně zvýšeným plasmatickým hodnotám rosuvastatinu. Klinický význam této interakce také s ohledem na jiné statiny není znám.

U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že UDCA snižuje vrchol plazmatické koncentrace (C_{max}) a plochu pod křivkou (AUC) kalciového antagonisty nitrendipinu. Při současném užívání nitrendipinu a UDCA je doporučena pečlivá kontrola stavu pacienta a v případě potřeby zvýšení dávky nitrendipinu.

Bylo zaznamenáno snížení léčebného účinku dapsonu. Toto pozorování společně s *in vitro* nálezy by mohlo ukazovat na možnost indukce cytochromu P450 3A působením UDCA. Nicméně při dobře navržené studii s budesonidem, který je znám jako substrát pro cytochrom P450 3A, nebyla indukce zjištěna.

Estrogeny a látky snižující hladinu cholesterolu v krvi, jako je klofibrát, zvyšují sekreci cholesterolu v játrech, a tím mohou napomáhat vzniku žlučových kamenů, což je opačný efekt k působení UDCA při disoluci žlučových kamenů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Studie na zvířatech neukázaly žádný vliv UDCA na fertilitu (viz bod 5.3). Údaje o působení UDCA na fertilitu u lidí nejsou k dispozici.

O užívání UDCA v těhotenství a jejich účincích na lidský plod, zejména v prvním trimestru, nejsou k dispozici žádné nebo jen nedostatečné údaje.

Studie na experimentálních zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu v časných stádiích březosti (viz bod 5.3).

Přípravek Ursofalk smí být v těhotenství použit výhradně tehdy, pokud je to prokazatelně nezbytné.

Ženy ve fertilním věku by měly být léčeny přípravkem Ursofalk jenom při současném použití spolehlivých antikoncepčních prostředků: doporučují se nehormonální opatření nebo perorální antikoncepce s nízkým obsahem estrogenů. Pacientky léčené přípravkem Ursofalk pro disoluci žlučových kamenů by měly užívat účinnou nehormonální antikoncepci, protože hormonální perorální antikoncepce může napomáhat vzniku žlučových kamenů.

Před zahájením léčby se musí vyloučit těhotenství.

Podle několika zdokumentovaných případů jsou hladiny UDCA v mateřském mléce u kojících žen velmi nízké a nežádoucí účinky u kojených dětí jsou nepravděpodobné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ursofalk nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované při klinických zkouškách a při léčbě přípravkem Ursofalk jsou uvedeny v tabulce níže. Jsou seřazeny do tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a podle frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo Není známo z dostupných údajů nelze určit)

| Třída orgánových systémů MedDRA | Časté | Velmi vzácné | Není známo |
|--|---------------------------|---|-------------------|
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | Měkká stolice nebo průjem | Silné bolesti v pravém podžebří při léčbě PBC | Nauzea, zvracení |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i> | | Kalcifikace žlučových kamenů, dekompenzace cirhózy jater ¹ | |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i> | | Kopřivka | Pruritus |

¹ Pozorováno při léčbě pokročilých stadií PBC, po přerušení léčby částečně odezněla.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Ursofalk může mít za následek průjem. Obecně jiné příznaky předávkování jsou nepravděpodobné vzhledem k tomu, že UDCA se se zvyšující dávkou hůře vstřebává a ve zvýšené míře se vylučuje stolicí.

Při předávkování přípravku nejsou nutná žádná specifická opatření. Při průjemových stolicích se podávají tekutiny a elektrolyty jako symptomatická léčba.

Další informace pro zvláštní skupiny pacientů:

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami UDCA (28-30 mg/kg/d) u pacientů s primární sklerotizující cholangitidou (použití off-label) způsobila vyšší počet závažných nežádoucích účinků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest-přípravky obsahující žlučové kyseliny

ATC kód: A05AA02

UDCA je přirozeně se vyskytující žlučová kyselina, která se v malém množství nachází v lidské žluči. Po perorálním podání inhibuje vstřebávání cholesterolu a snižuje jeho syntézu v játrech a vylučování endogenního cholesterolu do žluče. Postupné rozpouštění cholesterolových konkrémentů je způsobeno pravděpodobně disperzí cholesterolu a vytvářením tekutých krystalů.

U cholestázy a onemocnění jater účinek UDCA spočívá podle dosavadních poznatků v relativní výměně lipofilních, detergentních látkám podobných, toxických žlučových kyselin za hydrofilní, cytoprotektivní a netoxickou UDCA. Spolu s tím se zlepšuje sekreční kapacita hepatocytů, stejně jako imunoregulační procesy.

Pediatrická populace

Cystická fibróza

Zkušenosti s léčbou kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) jsou v případě pediatrických pacientů s hepatobiliárními poruchami spojenými s cystickou fibrózou (CFADH) dostupné z klinických studií trvajících až 10 let i déle.

Je doloženo, že léčba pomocí UDCA je schopna omezit proliferaci žlučovodů, zastavuje progresi histologicky patrného poškození, a dokonce dokáže zvrátit hepato-biliární změny, podává-li se v časných stádiích CFADH. Aby byla léčba co nejúčinnější, je třeba začít s léčbou pomocí UDCA, jakmile je stanovena diagnóza CFADH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

UDCA se po perorálním podání rychle vstřebává v jejunu a horní části ilea pasivním, v terminálním ileu aktivním transportem. Absorbované množství se pohybuje mezi 60–80 %. Po vstřebání se tato žlučová kyselina metabolizuje téměř úplnou konjugací s aminokyselinami glycinem a taurinem. Konjugáty se vylučují žlučí v tenkém střevě. „First pass-clearance“ dosahuje až 60 %.

V závislosti na denní dávce, na základním onemocnění jater a na jejich funkčním stavu je ve žluči kumulováno více hydrofilní UDCA. Zároveň se objevuje relativní pokles ostatních lipofilních žlučových kyselin.

Ve střevě jsou UDCA a její konjugáty degradovány střevními bakteriemi. Vznikají kyseliny 7-keto-lithocholová a lithocholová. Kyselina lithocholová je hepatotoxická a u některých zvířecích druhů vyvolává parenchymatózní poškození jater. U lidí se tato kyselina vstřebává jen v malé míře. Vstřebaný podíl je v játrech detoxikován sulfatací.

Biologický poločas eliminace UDCA činí 3,5 až 5,8 dne.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Studie akutní toxicity u vybraných zvířecích druhů neprokázaly žádné toxické poškození.

Chronická toxicita

Ve studii subchronické toxicity u opic byl zjištěn u zvířat, která dostávala vysoké dávky UDCA, hepatotoxický účinek projevující se jednak funkčními změnami (včetně hodnot jaterních enzymů), jednak morfologickými změnami – proliferací žlučových, portálními zánětlivými ložisky a hepatocelulární nekrózou. Tyto toxické účinky jsou přisuzovány kyselině lithocholové, metabolitu UDCA, která u opic – na rozdíl od lidí – není detoxikována.

Karcinogenita a mutagenita

V dlouhodobých experimentálních studiích u myši a potkanů nebyly zjištěny žádné nálezy svědčící pro karcinogenitu nebo mutagenitu UDCA.

Studie reprodukční toxicity

Při pokusech u březích potkanů při dávce 2000 mg UDCA/kg tělesné hmotnosti měla novorozená mláďata malformaci ocásků. U králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky, i když při dávce od 100 mg/kg tělesné hmotnosti byl zjištěn embryotoxický účinek.

UDCA neměla žádný vliv na fertilitu potkanů a neovlivňovala perinatální ani postnatální vývoj mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Kukuřičný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Tobolka:

Želatina

Oxid titaničitý

Natrium-lauryl-sulfát

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/Al, krabička.

Balení: 50, 100 tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Přípravek je vázán na lékařský předpis.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstrasse 5

79108 Freiburg

Německo

E-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

43/397/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24.7.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 3. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 11. 2024